WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 31/44, 9/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/13042

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

2. April 1998 (02.04.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/05068

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. September 1997

(16.09.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 39 816.9

27. September 1996 (27.09.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Bruningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHN, Manfred [DE/DE]; Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE). KRAEMER, Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Langen (DE). MARKUS, Astrid [DE/DE]; Sulzbacher Strasse 6, D-65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR, UA, US, YU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: ANTIMYCOTIC GEL WITH HIGH ACTIVE SUBSTANCE RELEASE
- (54) Bezeichnung: ANTIMYKOTISCHES GEL MIT HOHER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical preparation containing a hydrophilic gelatinizing agent, water and a compound of formula (I), which is suitable for treatment and prophylaxis of skin mycoses.

(57) Zusammenfassung

Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser und eine Verbindung der Formel (I) eignet sich zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho -		
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Lesotho 👺 Litauen	SI	Slowenien
AT	Österreich	FR	Frankreich	เบ	Luxemburg	SK .	Slowakei
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SN	Senegal
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	SZ	Swasiland
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD		TD	Tschad
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Republik Moldau	TG	Togo
BE	Belgien	GN	Guinea	• • • •	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BG	Bulgarien	HU			Republik Mazedonien	TR	Türkei
BJ.	Benin		Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BR	Brasilien	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
		IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko .		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CC	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
a	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	_,,	ZDESWC
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

ANTIMYKOTISCHES GEL MIT HOHER WIRKSTOFFFREISETZUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein topisch applizierbares antimykotisch wirksames Präparat mit hoher Wirkstofffreisetzung in Form einer Gelzubereitung, welche mindestens eine antimykotisch wirksame Substanz aus der Klasse der Hydroxypyridone und mindestens einem hydrophilen Gelbildner enthält.

Für die topische Behandlung von Mykosen, vor allem Mykosen der Haut, sind bereits verschiedene Zubereitungsformen von Hydroxypyridonderivaten wie Lösungen, Salben und Puder bekannt. Eine optimale Behandlung von Hautmykosen ist jedoch mit den bislang bekannten Zubereitungsformen von Hydroxypyridonen aus den verschiedensten Gründen nicht uneingeschränkt möglich.

Topisch applizierbare flüssige Zubereitungen umfassen im allgemeinen klare wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen. Sie werden entweder auf die Hautoberfläche aufgepinselt oder für Waschungen oder Bäder verwendet. Insbesondere finden sie Anwendung bei jenen Hautregionen, die von dichtem Haarwuchs bedeckt sind, da für diese Gebiete Salben oder Puder nicht geeignet sind. Darüber hinaus gelangen sie bei solchen Hautarealen zur Anwendung, für die andere Arzneiformen aus kosmetischen Gründen nicht gerne verwendet werden, z. B. im Gesicht oder an stark bewegten Körperstellen (z. B. Ellbogen, Knie u.s.w.).

Die Freisetzungsrate des Wirkstoffes aus Lösungen ist im allgemeinen hoch, da nach Applikation durch Abdunsten der Vehikelbestandteile ein starkes Konzentrationsgefälle zwischen Zubereitung und Haut entsteht, was letztendlich zu einer hohen Wirkstoffaufnahme durch die Haut und damit zu einer hohen Wirksamkeit führt.

Im Hinblick auf ihre Anwendungseigenschaften sind Lösungen dagegen eher als weniger günstig zu bewerten, da sie aufgrund ihres flüssigen Aggregatzustandes insbesondere im Gesicht nur schwer zu handhaben sind und ein gezieltes Auftragen auf begrenzte Hautareale nicht möglich ist.

Salben oder halbfeste Arzneimittelformen sind Darreichungsformen, die im allgemeinen im Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und Hauttemperatur streichfähig sind und dadurch von den flüssigen Darreichungsformen und denen mit Feststoffcharakter differenziert werden können. Basierend auf den Stoffeigenschaften der Hauptvehikelsubstanzen werden unter Salben im allgemeinen wasserfreie Fettgrundlagen oder aus einer öligen und wäßrigen Phase bestehende Emulsionen, die durch einen Emulgator stabilisiert sind, verstanden.

Aufgrund ihrer halbfesten Konsistenz lassen sich Salbenzubereitungen - im Gegensatz zu Lösungen - sehr gezielt auf begrenzte Hautareale auftragen. Bedingt durch den Gehalt an Fettbestandteilen ist jedoch die Freisetzung der lipophilen Hydroxypyridonderivate aus den Salbenbestandteilen stark eingeschränkt. Der Behandlungserfolg nach Salbenapplikation wird weiterhin dadurch beeinträchtigt, daß Salben gewöhnlich auf der Haut keinen wischfesten Film hinterlassen. Das aufgetragene Produkt kann somit bei Berührung mit der Kleidung oder Bettwäsche leicht wieder entfernt werden und steht damit für eine erfolgreiche Therapie nicht mehr zur Verfügung.

Puderzubereitungen dienen in erster Linie der Adsorption vermehrter Sekretion und der Trockenhaltung der Haut; ein Gesichtspunkt, der insbesondere bei der Behandlung von Hautmykosen eine bedeutende Rolle spielt. Die Anwendung von Puderzubereitungen ist aus praktischen Gründen fast ausschließlich auf die Behandlung von Fußmykosen beschränkt.

Es wurde nun gefunden, daß Gelformulierungen von Hydroxypyridonderivaten, die Lösungsmittel und hydrophile Gelbildner sowie übliche Formulierungshilfsstoffe enthalten, eine hohe Freisetzung des Wirkstoffes und damit eine verbesserte Wirkung durch das Erreichen von hohen Konzentrationen des Wirkstoffes in der

Haut ermöglichen. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen lassen sich ferner aufgrund ihrer halbfesten Konsistenz leicht und gezielt auf die betroffenen Hautareale auftragen und zeigen darüber hinaus den besonders bei der Behandlung von Fußmykosen gewünschten Austrocknungseffekt.

Die Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser und eine Verbindung der Formel I

$$\begin{array}{c|c}
R^{1} & R^{2} \\
R^{4} & R^{3} \\
\hline
 & O \\
 & OH
\end{array}$$
(I)

oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, wobei R^4 für einen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 6 bis 9*Kohlenstoffatomen steht, einer der Reste R^1 und R^3 Wasserstoffatom und der andere Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet und R^2 Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen cyclischen Rest enthält.

Ferner ist eine pharmazeutische Zubereitung bevorzugt, die dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ ein Cyclohexylrest oder -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-(C(CH₃)₃ ist.

Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder actetylenischen Bindungen enthalten.

Als geeignete Verbindungen der Formel I seien beispielsweise genannt

1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere als 1Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann,
1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon und 1-Hydroxy-4-methyl-6-(ß-phenylethyl)-2-pyridon.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.

Mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel läßt sich bei den Behandlungen von Hautmykosen eine durchgreifende Heilung erzielen. Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich auch zur prophylaktischen Anwendung gegen Hautmykosen.

Der Gehalt an der Verbindung der Formel I in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung ist von der Struktur einer jeden Verbindung der Formel I und damit von deren Freigabe aus dem Gel, seinem Penetrationsverhalten in der Haut und seinen antimikrobiellen Eigenschaften abhängig.

In der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung ist die Verbindung der Formel I im allgemeinen in einer Menge von 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 1 Gew.-%, enthalten.

Als Gelbildner kommen native Substanzen wie Gelatine, Pektin, Karrageen, Agar, Tragant und Alginate, halbsynthetische Gelbildner wie Celluloseether (Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Stärkederivate und Pektinderivate sowie vollsynthetische Gelbildner wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidone in Frage. Besonders geeignet sind Polyacrylate. Sie werden in Mengen von 0,3 bis 2,0 Gewichtsteilen auf 100 Gewichtsteile Endprodukt eingesetzt.

Als Lösungsmittel sind Wasser und auch alle mit Wasser mischbaren Lösungsmittel geeignet. In Betracht kommen z. B. Alkanole wie Ethanol oder Isopropylalkohol, sowie Propylenglykol und Dimethylsulfoxid. Es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

Als zusätzlichen Lösungsvermittler eignen sich für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung:

Benzylalkohole, 2-Octyldodecanol, Adipate, Propylenglykol und Glycerin.

Diese Lösungvermittler sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen von 1 bis 15

Gewichtsprozent (Gew.-%) enthalten.

Als weitere Hilfsmittel sind Emulgatoren, Netz- und Spreitmittel geeignet.

Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und einer - soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitung angepaßten Weiterverarbeitung.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt. Soweit nichts anderes vermerkt, sind die Mengenangaben auf das Gewicht bezögen.

Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon	0,50 %
Hydroxyethylcellulose	1,50 %
Polyethylenglykol-7 Glycerylcocoat	5,00 %
1,2-Propylenglykol	10,00 %
Isopropylalkohol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	63.00 %

Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
Polyacrylsäurepolymer	
(z. B. Carbomer 934 P)	0,70 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Natriumdioctylsulfosuccinat	0,05 %
2-Octyldodecanol	7,50 %
Isopropylalkohol	25,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,55 %

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon 0,50 % Polyacrylsäurepolymer

WO 98/13042	PCT/EP97/05068
7	
(z. B. Carbomer 940)	0,50 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50 %
Isopropylmyristat	10,00 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,30 %
Beispiel 4	
Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusamme	ensetzung auf:
1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,44-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon	1,00 %
Hydroxypropylcellulose	1,00 %
1,2-Propylenglykol	2,50 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	75,50 %
Beispiel 5	
Eine Salbenzubereitung aus dem Stand der Technik weist folg	ende
Zusammensetzung auf:	
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
Vaseline	20,00 %
Stearylalkohol	15,00 %
2-Octyldodecanol	10,00 %
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50 %
Sorbitanmonostearat	1,50 %
P. C.	•

49,00 %

Demineralisiertes Wasser

8

Beispiel 6

Wirksamkeitsprüfung

Testung der Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung im Penetrationsmodell mit exzidierter Schweinehaut.

Die Testung der Wirkstofffeisetzung aus den erfindungsgemäßen Mitteln erfolgte im Penetrationsmodell an exzidierter Schweinehaut. Dabei wird indirekt über die Bestimmung der Penetrationstiefe mittels einer mikrobiologischen Bestimmungsmethode auf die Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Mitteln geschlossen:

Von Schlachtschweinen wurden vor der Brühung der getöteten Tiere größere Flächen von Rückenhaut exzidiert, mit feuchtem Papier und Plastikfolie umwickelt und bei -20°C bis zum Versuch tiefgefroren.

Die Hautoberfläche wurde vor dem Versuch von Fettgewebe befreit, rasiert und für 60 Minuten zu Desinfektionszwecken mit Isopropanol behandelt. Für jeden Versuchsansatz wurde ein gesondertes Hautstück (ca. 2 x 3 cm) verwendet. Die Hautoberfläche wurde mit verschiedenen Verbindungen der Formel I enthaltenen Zubereitungen behandelt. Nach Ende der verschiedenen Einwirkzeiten (0,5, 1 und 4 Stunden) wurden die Produkte durch Waschen von der Hautoberfläche entfernt. Um das unterschiedliche Penetrationsvermögen der Wirkstoffe - bzw. das unterschiedliche Freisetzungsvermögen der Zubereitungen - zu untersuchen, wurden auf jeweils 3 nebeneinanderliegenden Bahnen die Hautstücke mit Tesafilm 2 x, 6 x und 10 x abgestrippt. Jede Bahn wurde anschließend 10 x punktförmig mit einer Suspension aus Trichophyton mentagrophytes 100/25 (ca. 200 Mikrokonidien pro Impfpunkt) inokuliert. Anschließend wurden die Hautstücke auf Wasseragar mit Penicillin-, Streptomycin- und Cycloheximidzusatz 7 Tage bei 28°C bebrütet. Vom 4. Inkubationstag an wurde täglich makroskopisch abgelesen.

Ergebnis:

Nach einer Einwirkungszeit der wirkstoffhaltigen Gelzubereitungen, gemäß der Beispiele 1 bis 4, von 4 Stunden sind die Hautstücke auf allen Abschnitten - im Gegensatz zu den entsprechenden Placebozubereitungen - makroskopisch pilzfrei.

Die Einwirkungszeit von 4 Stunden ist für die nicht erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Salbenzubereitung, nach Beispiel 5, die gemäß dem Stand der Technik hergestellt wurde, nicht ausreichend, um die Makrokonidien auf den inokulierten Segmenten abzutöten.

Patentansprüche:

Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner,
 Wasser und eine Verbindung der Formel I

$$\begin{array}{c|c}
R^{1} & R^{2} \\
R^{4} & N & O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{3} & & & & & \\
OH & & & & & \\
\end{array}$$
(I)

oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R⁴ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

- Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ für einen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen steht, einer der Reste R¹ und R³ Wasserstoffatom und der andere Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet und R² Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- 3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen cyclischen Rest enthält.
- 4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ ein Cyclohexylrest oder -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃ ist.

- 5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als hydrophiler Gelbildner native Substanzen wie Gelatine, Pektin, Tragant, Agar, Karrageen oder Alginat, halbsynthetische Verbindungen wie Celluloseether, z.B. Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose, Stärkederivate oder Pektinderivate sowie vollsynthetische Gelbildner wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidone oder Mischungen der hydrophilen Gelbildner eingesetzt werden.
- 6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Polyacrylat als hydrophiler Gelbildner eingesetzt wird.
- 7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Lösungsvermittler aus der Gruppe Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Propylenglycol, Adipate und Glycerin eingesetzt werden.
- 8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein mit Wasser vermischbares Lösungsmittel wie Alkanole, z.B. Ethanol und/oder Isopropylalkohol, sowie Propylenglykol oder Dimethylsulfoxid eingesetzt wird.
- 9. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in einer Menge von 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 0,1 bis 1 Gewichtsprozent und der hydrophile Gelbildner in einer Menge von 0,3 bis 2 Gewichtsprozent enthalten ist.

- Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.
- 11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, einen oder mehrere hydrophile Gelbildner und Wasser, sowie weitere für die Herstellung von Gelen übliche Komponenten, vermischt.

International Application No PCT/FP 97/05068

			PCT/EP 97/05068				
A. CLASS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/44 A61K9/00	, <u>\</u>					
·							
According	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS	S SEARCHED .						
IPC 6	documentation searched (classification system followed by classification $A61K$	fication symbols)					
l	•						
Documente	ation searched other than minimum documentation to the extent the	nat such documents are includ	ded in the fields searched				
	-						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)							
where practical, search terms used)							
ĺ							
Category *	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the						
	The appropriate, of the	reevam passages	Relevant to claim No.				
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK C	GMBH) 26	1-9,11				
	September 1996 see abstract						
	see page 3, line 2						
	see page 4						
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 November 1995 1-6,8-11						
	Page 2 Lines 48-55 and Page 3 Lines						
A	14-31						
"		•	7				
		-/					
1							
		>					
ļ			•				
X Furthe	or documents are listed in the continuation of box C.	[V] 8					
——————————————————————————————————————	egones of cried documents :	X Patent family men	nbers are listed in annex.				
"A" documen	if defining the general state of the art which is not	or priority data and no	ed after the international filing date of in conflict with the application but				
- consider	red to be of particular relevance Currient but published on or after the international	invention	e principle or theory underlying the				
"L" document	t which may throw doubts on priority claim(s) or cited to establish the publication date of another	verifica de considerad	relevance; the claimed Invention novel or cannot be considered to lep when the document is taken alone				
Citation o O" document	or other special reason (as specified) If referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular cannot be considered	relevance; the claimed invention				
onterme P° document	pans I published prior to the international filing data but	AAAAAAA IS COMDINA	d with one or more other such docu- ion being obvious to a person skilled				
eter trai	n the priority date claimed tual completion of theinternational search	"&" document member of ti					
		Date of mailing of the in	nternational search report				
	January 1998	27/01/199	8				
Name and mai	ding address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer					
	NE - 2280 MV Rijewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 ego ni	Can 6					
	Fax: (+31-70) 340-3016	Gac, G					

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

	Jation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 38 26 914 A (HENKEL KGAA) 15 February 1990 see column 5, line 3 - line 11 see column 4, line 58 - line 65 siehe Spalte 3 Zeilen 37 und 47	1-8,11
A	see column 2, line 48 - line 62	9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8 March 1989	1-6,8,9, 11
	see abstract see page 3 - page 5 Siehe Seite 9 Zeilen 10-12, 20, 23-27 see page 10, line 1 - line 3 see page 21 see claims 1-3,13-15	
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5 May 1983 see abstract see page 9, line 28 see page 10, line 7 - line 21	1-6,8,11
X	EP 0 313 305 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 26 April 1989 see abstract See Page 8 Lines 17,18,55,57 See Page 9 Lines 13-15, 49, 52-58 See Page 10 Lines 1, 37-46 See Page 11 Lines 21-23, 37-38 see page 24 - page 26; examples VI,VII	1-5,7-9,
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 April 1987 see abstract see page 3 - page 4 siehe Beispiele 1 und 10, aber auch 4,5,7-9 see claims 1,4	1-5,8,11
A	300 014183 1,4	6,7,9
X	DATABASE WPI Week 9542 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-325488 XP002052245	1-5,7-11
-	& JP 07 223 971 A (POLA CHEM IND. INC.), 22 August 1995 see abstract	
X	WO 95 17165 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29 June 1995 see page 4 - page 5 see page 6, line 7 see page 8, line 9 - line 18	1,2,4,5, 7-9
A	The page of time 10	6

Information on patent family members

	ent docume n search re		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9	629056	Α	26-09-96	AU	4930796	Δ	08-10-96
				CA	2211006		26-09-96
				EP	0814776		07-01-98
			·	NO	974023		02-09-97
EP 6	80745	Α	08-11-95	FR	2719481	A	10-11-95
				BR	9501654	Α	05-03-96
				CA	2148651	Α	06-11-95
				CN	1112825		06-12-95
				JP.			27-02-96
			**************************************	US	5650145	Α	22-07-97
DE 3	826914	Α	15-02-90	EP	0362508		11-04-90
				JP	2083322	Α	23-03-90
GB 2	208149	Α	08-03-89	LU	86945		08-03-89
			•	BE	1002690		07-05-91
				CH	674930		15-08-90
				FR	2618072	A	20-01-89
DE 3	140954	Α	05-05-83	NON	E		
EP 3	13305	Α	26-04-89	AU	629518		08-10-92
				AU	2408588	Α	27-04-89
				CA	1334008		17-01-95
				EP	0496433		29-07-92
				EP	0496434		29-07-92
				JP	1265018		23-10-89
				US	5487884 	A	30-01-96
EP 21	18410	Α	15-04-87	AU	6351186		09-04-87
			Account to	GB	2181051		15-04-87
				US	4762847	A 	09-08-88
10 95	517165	Α	29-06-95	CA	2177683		29-06-95
				EP	0735861		09-10-96
				US	5686089	Α	11-11-97

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 97/05068

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/44 A61K9/00 Nach der Internationalen Patentiklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbolis) IPK 6 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Ansprücht			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH)			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Ansprüch X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH)			
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Ansprüch X. WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH)			
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH)			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH)			
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 1-9 11			
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 1-9 11			
X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 1-9 11			
X WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 1-9,11	Nr.		
26.September 1996 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Zeile 2			
x EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8.November 1995 Siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 2 Zeilen 48-55 und Seite 3 Zeilen 14-31			
A			
Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilie			
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist.' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweidelhaft erschehen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Veröffentlichung die vor dem internationalen Anmeldedatum aber nach dem Prioritätsdatum veröffentlichtung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlichtung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlichtung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindur van dieser Varöffentlichtung van dieser Veröffentlichtung van dieser Ver			
Absendedatum des internationalen Recherche 15. Januar 1998 27/01/1009			
ame und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bedienstater	·		
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL ~ 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3018 GaC, G			

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/05068

		/EP 97/05068
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden To	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 38 26 914 A (HENKEL KGAA) 15.Februar 1990	1-8,11
	siehe Spalte 5, Zeile 3 - Zeile 11	
	siehe Spalte 4, Zeile 58 - Zeile 65	
	siehe Spalte 3 Zeilen 37 und 47	
	siehe Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 62	
A		9
x	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8.März 1989	1-6,8,9,
	siehe Zusammenfassung	11
	siehe Seite 3 - Seite 5	
	Siehe Seite 9 Zeilen 10-12, 20, 23-27	
	siehe Seite 10, Zeile 1 - Zeile 3	
	siehe Seite 21	
	siehe Ansprüche 1-3,13-15	
x	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5.Mai 1983	1-6,8,11
	siehe Zusammenfassung	
	siehe Seite 9, Zeile 28	
	siehe Seite 10, Zeile 7 - Zeile 21	
(EP 0 313 305 A (THE PROCTER & GAMBLE	1-5,7-9,
	COMPANY) 26.April 1989	11
	siehe Zusammenfassung	
}	Siehe Seite 8 Zeilen 17,18,55,57]
Ì	Siehe Seite 9 Zeilen 13-15, 49, 52-58 siehe Seite 10 Zeilen 1, 37-46	
	Siehe Seite 11 Zeilen 21-23, 37-38	
1	siehe Seite 24 - Seite 26; Beispiele	
į	VI, VII	
,	and the same of th	_
(EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC)	1-5,8,11
	15.April 1987 siehe Zusammenfassung	
1	siehe Seite 3 - Seite 4	
	siehe Beispiele 1 und 10, aber auch	
	4,5,7-9	
	siehe Ansprüche 1,4	
\		6,7,9
(DATABASE WPI	1-5,7-11
	Week 9542	1-5,7-11
	Derwent Publications Ltd., London, GB;	
1	AN 95-325488	
,	XP002052245	
]	& JP 07 223 971 A (POLA CHEM IND. INC.),	
.	22. August 1995	
	siehe Zusammenfassung	
	-/	
}		
İ		

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/05068

Kategorie*	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Tede	To-m A-
	Tede	Betr. Anspruch Nr.
X *	WO 95 17165 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29.Juni 1995 siehe Seite 4 - Seite 5 siehe Seite 6, Zeile 7	1,2,4,5, 7-9
,	siehe Seite 6, Zeile 7 siehe Seite 8, Zeile 9 - Zeile 18	
A		6
-		
1		
	•	
	·	
		1
]		
		1.
		1
		[
-		1

1

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/05068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9629056 A	26-09-96	AU 4930796 A	08-10-96
		CA 2211006 A	26-09-96
		. EP 0814776 A	07-01-98
		NO 974023 A	02-09-97
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A	10-11-95
		BR 9501654 A	05-03-96
		CA 2148651 A	06-11-95
		CN 1112825 A	06-12-95
		- JP 8053329 A	27-02-96
		US 5650145 A	22-07-97
DE 3826914 A	15-02-90	EP 0362508 A	11-04-90
		JP 2083322 A	23-03-90
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A	08-03-89
-		BE 1002690 A	07-05-91
		CH 674930 A	15-08-90
		FR 2618072 A	20-01-89
DE 3140954 A	05-05-83	KEINE	
EP 313305 A	26-04-89	AU 629518 B	08-10-92
		AU 2408588 A	27-04-89
		CA 1334008 A	17-01-95
		EP 0496433 A	29-07-92
		EP 0496434 A	29-07-92
		JP 1265018 A	23-10-89
		US 5487884 A	30-01-96
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A	09-04-87
2. 22.12.	- -	GB 2181051 A	15-04-87
		US 4762847 A	09-08-88
WO 9517165 A	29-06-95	CA 2177683 A	29-06-95
	- -	EP 0735861 A	09-10-96
		US 5686089 A	11-11-97

PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY International Office INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51)	International patent classification ⁶ : A61K 31/44. 9/00	A1	(11) International publication number: WO 98/13042 (43) International
		l	publication date: 2 April 1998 (02.04.98)
(21)	International application number: PCT/EP97	7/05068	(81) Designated States: AU. BG. BR. BY. CA. CN. CZ. HU. ID. IL. JP. KR. MX. NO. NZ. PL. RO. RU. SG. SI. TR. UA. US. YU. European Patent (AT. BE. CH. DE.
(22)		er 1997 .09.97)	DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE).
(30)	Data relating to the priority: 195 39 816.9 27 September 1996 (27.09.96) DE	
(71)	(71) Applicant (for all designated States except US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]: Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).		Published With the International Search Report. Before expiry of the period provided for amending the claims. Further publication will be made if such amendments are received.
(72) (75)			

As printed

- (54) Title: ANTIMYCOTIC GEL WITH HIGH ACTIVE SUBSTANCE RELEASE
- (54) Bezeichnung: ANTIMYKOTISCHES GEL MIT HOHER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical preparation containing a hydrophilic gelatinizing agent, water and a compound of formula (I), which is suitable for treatment and prophylaxis of skin mycoses.

(57) Zusammenfassung

Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser und eine Verbindung der Formel (I) eignet sich zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.

$$\begin{array}{c|c}
R^{1} & R^{2} \\
R^{4} & N \\
OH
\end{array}$$
OH

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

	• •		
AL	Albania	LI	Liechtenstein
AM	Armenia	LK	Sri Lanka
AT	Austria	LR LR	
ΑÜ	Australia		Liberia
ΑŽ	Azerbaidian	Ļ <u>S</u>	Lesotho
BA		LŢ	Lithuania
	Bosnia-Herzegovina	LU	Luxembourg
BB	Barbados	LV	Latvia
BE	Belgium _	MC	Monaco
BF	Burkina Fasso	MD	Republic of Moldova
BG	Bulgaria	MG	Madagascar
BJ	Benin	MK	Former Yugoslav Republic
BR	Brazil		of Macedonia
BY	Belarus	ML	Mali
CA	Canada	MÑ	Mongolia
CF	Central African Republic	· MR	Mauritania
CG	Congo	MW	Malawi
ĊĤ	Switzerland	mw MX	11 T T T T T T T T T T T T T T T T T T
CI	Ivory Coast		Mexico
ČM	Cameroon	NE	Niger
CN	China	NL	Netherlands
CÜ		NO	Norway
CZ	Cuba	NZ	New Zealand
CZ	Czech Republic	PL	Poland
DE	Germany	PT	Portugal
DK	Denmark	RO	Romania
EE	Estonia	RU	Russian Federation
ES	Spain	SD	Sudan
FĪ	Finland	SE	Sweden
FR	France	SG	Singapore
GA	Gabon	SI	Slovenia
GB	United Kingdom	SK	
ĞĒ	Georgia		Slovakia
GH	Ghana	SN	Senegal
GN	Guinea	<u>sz</u>	Swaziland
GR		TD	Chad
HU	Greece	TG	Togo
	Hungary	TJ	Tajikistan
ΪĒ	Ireland	TM	Turkmenistan
IL	Israel	TR	Turkey
IS	Iceland	π	Trinidad and Tobago
IT	Italy	ÚÀ	Ukraine
JP	Japan	ŬĠ	Uganda
KE	Kenya	US	United States of America
KG	Kyrghyzstan	UZ UZ	
ΚP	Democratic People's		Uzbekistan
	Republic of Korea	VN Vn	Vietnam
KR		YU	Yugoslavia
ΚŽ	Republic of Korea	ZW	Zimbabwe
LC	Kazakhstan		
LC	Saint Lucia		

ANTIMYCOTIC GEL HAVING HIGH ACTIVE COMPOUND RELEASE

The present invention relates to a topically applicable antimycotic preparation having high active compound release in the form of a gel preparation which contains at least one antimycotic substance from the hydroxypyridone class and at least one hydrophilic gel-forming agent.

5

10

25

For the topical treatment of mycoses, especially mycoses of the skin, various preparation forms of hydroxypyridone derivatives such as solutions, ointments and powders are already known. Optimum treatment of dermatomycoses, however, using the preparation forms of hydroxypyridones known until now is not unrestrictedly possible for the most diverse reasons.

Topically applicable liquid preparations in general include clear aqueous or aqueous-alcoholic solutions. They are either painted onto the skin surface or used for washing or baths. In particular, they are used in any skin regions which are covered by dense hair growth, since ointments or powders are not suitable for these areas. Moreover, they are used in those skin areas for which other pharmaceutical forms are not willingly used for cosmetic reasons, e.g. on the face or on highly mobile body sites (e.g. elbows, knee etc.).

The release rate of the active compound from solutions is generally high, since after application by evaporation of the vehicle constituents a high concentration gradient between the preparation and the skin results, which in the end leads to a high absorption of active compound through the skin and thus to a high efficacy.

With respect to their applicational properties, solutions, however, are rather to be assessed as less favorable, since on account of their liquid aggregate state they can only be handled with difficulty, in particular on the face, and a specific application to restricted skin areas is not possible.

2

Ointments or semisolid pharmaceutical forms are administration forms which in general are spreadable in the temperature range between room temperature and skin temperature and thereby can be differentiated from the liquid administration forms and those with solid character. Based on the substance characteristics of the skin vehicle substances, ointments are in general understood as meaning anhydrous fatty bases or emulsions consisting of an oily and aqueous phase, which are stabilized by an emulsifier.

On account of their semisolid consistency, ointment preparations - in contrast to solutions - can be applied very specifically to restricted skin areas. Owing to the content of fatty constituents, however, the release of the lipophilic hydroxypyrrolidone derivatives from the ointment constituents is highly restricted. The success of treatment after ointment application is furthermore adversely affected by the fact that ointments do not usually leave behind a wipe-resistant film on the skin. On contact with the clothing or bed linen, the product applied can thus be easily removed again and is thus no longer available for successful therapy.

20 Powder preparations are primarily used for the adsorption of increased secretion and keeping the skin dry; a point which, in particular in the treatment of dermatomycoses, plays an important part. For practical reasons, the application of powder preparations is almost exclusively restricted to the treatment of mycosis pedis.

25

30

5

It has now been found that gel formulations of hydroxypyridone derivatives, which contain solvents and hydrophilic gel-forming agents and also customary formulation auxiliaries, make possible a high release of the active compound and thus an improved action due to the achievement of high concentrations of the active compound in the skin. The preparations according to the invention can furthermore be applied to the affected skin areas easily and specifically on account of their semisolid consistency and moreover exhibit the desired drying-out effect, particularly in the treatment of mycosis pedis.

The invention therefore relates to a pharmaceutical preparation comprising a hydrophilic gel-forming agent, water and a compound of the formula I

$$\begin{array}{c|c}
R^{1} & R^{2} \\
R & N & O
\end{array}$$
OH

10

5

or a physiologically tolerable salt of the compound of the formula I, where R^1 , R^2 and R^3 , which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, and R^4 is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms.

15

A preferred pharmaceutical preparation is one where R^4 is a saturated hydrocarbon having 6 to 9 carbon atoms, one of the radicals R^1 and R^3 is a hydrogen atom and the other is a hydrogen atom, methyl or ethyl and R^2 is an alkyl radical having 1 or 2 carbon atoms.

20

A particularly preferred pharmaceutical preparation is one wherein the compound of the formula I contains a cyclic radical in the position R⁴.

25

Furthermore preferred is a pharmaceutical preparation wherein R^4 is a cyclohexyl radical or $-CH_2$ - $CH(CH_3)$ - CH_2 - $(C(CH_3)_3$.

The term "saturated" in this case designates those radicals which contain no aliphatic multiple bonds, i.e. no ethylenic or acetylenic bonds.

30

Suitable compounds of the formula I which may be mentioned, for example, are

1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- or -6-isoheptyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-octyl- or -6-isooctyl-2-pyridone, in particular as 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-4-

4

methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- or -6-cyclohexyl-ethyl-2-pyridone, where the cyclohexyl radical can in each case also carry a methyl radical, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo-[2.2.1]heptyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- or -6-dimethylbenzyl-2-pyridone and 1-hydroxy-4-methyl-6-(β-phenylethyl)-2-pyridone.

The invention furthermore relates to the use of the pharmaceutical preparation for the production of a pharmaceutical for the treatment and prophylaxis of dermatomycoses.

Using the pharmaceutical according to the invention, drastic healing can be achieved in the treatment of dermatomycoses. The pharmaceutical according to the invention is also suitable for prophylactic application against dermatomycoses.

The content of the compound of the formula I in the pharmaceutical preparation according to the invention is dependent on the structure of each compound of the formula I and thus on its release from the gel, its penetration behavior in the skin and its antimicrobial properties.

In the pharmaceutical preparation according to the invention, the compound of the formula I is in general contained in an amount from 0.05 to 2 percent by weight, preferably 0.1 to 1% by weight.

25

30

20

5

10

15

Possible gel-forming agents are native substances such as gelatin, pectin, carrageenan, agar, tragacanth and alginates, semisynthetic gel-forming agents such as cellulose ethers (methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose), starch derivatives and pectin derivatives and also fully synthetic gel-forming agents such as polyacrylates, polymethacrylates, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidones. Polyacrylates are particularly suitable. They are employed in amounts from 0.3 to 2.0 parts by weight to 100 parts by weight of final product.

Suitable solvents are water and also all solvents miscible with water. Those suitable are, for example, alkanols such as ethanol or isopropyl alcohol, and also propylene glycol and dimethyl sulfoxide. One or more solvents can be employed in the preparation of the formulations according to the invention.

Suitable additional solubilizers for the pharmaceutical preparation according to the invention are:

Benzyl alcohols, 2-octyldodecanol, adipates, propylene glycol and glycerol.

These solubilizers are contained in the preparations according to the invention from 1 to 15 percent by weight (% by weight).

Suitable further auxiliaries are emulsifiers, wetting agents and spreading agents.

15

5

The preparations are prepared in a manner known per se by combining the individual components and - if necessary - further processing suited to the particular preparation.

The present invention is explained in greater detail by the following examples, but is not restricted to these. If not stated otherwise, the quantitative data relate to the weight.

Example 1

25 A preparation according to the invention has the following composition:

	1-Hydroxy-4-metnyl-6-(2,4,4-trimetnylpentyl)-2(1H)pyridone	0.50 %
	Hydroxyethylcellulose	1.50 %
	Polyethylene glycol-7 glycerylcocoate	5.00 %
30	1,2-propylene glycol	10.00 %
	Isopropyl alcohol	20.00 %
	Demineralized water	63.00 %

Example 2

A preparation according to the invention has the following composition:

	•	
	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	1.00 %
5	Polyacrylic acid polymer	
	(e.g. Carbomer 934 P)	0.70 %
	Sodium hydroxide	0.20 %
	Sodium dioctylsulfosuccinate	0.05 %
	2-octyldodecanol	7.50 %
10	Isopropyl alcohol	25.00 %
	Demineralized water	65.55 %
	Example 3	
	A preparation according to the invention has the follow	ving composition:
15		•
	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	0.50 %
	Polyacrylic acid polymer	
	(e.g. Carbomer 940)	0.50 %
	Sodium hydroxide	0.20 %
20	Polyoxyethylene(20)sorbitan monostearate	3.50 %
	Isopropyl myristate	10.00 %
	Ethanol	20.00 %
	Demineralized water	65.30 %
25	Example 4	
	A preparation according to the invention has the follow	wing composition:
	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-py	ridone 1,00 %
	Hydroxypropylcellulose	1.00 %
30	1,2-Propylene glycol	2.50 %
	Ethanol	20.00 %

75.50 %

Demineralized water

7
Example 5
An ointment preparation from the prior art has the following composition:

	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	1.00 %
5	Petroleum jelly	20.00 %
	Stearyl alcohol	15.00 %
	2-Octyldodecanol	10.00 %
	Polyoxyethylene(20)sorbitan monostearate	3.50 %
	Sorbitan monostearate	1.50 %
10	Demineralized water	49.00 %

Example 6 Activity testing

20

Testing the active compound release of the pharmaceutical preparation according to the invention in a penetration model using excised pig's skin.

The testing of the active compound release from the compositions according to the invention was carried out in a penetration model on excised pig's skin. Here, a conclusion is drawn indirectly on the active compound release from the compositions according to the invention via the determination of the penetration depth by means of a microbiological determination method:

25 Relatively large pieces of back skin were excised from slaughtered pigs before scalding the killed animals, wrapped with moist paper and plastic film and deep frozen at -20°C until the test.

Before the test, the skin surface was freed from fatty tissue, shaved and treated with isopropanol for 60 minutes for disinfection purposes. For each test batch a separate piece of skin (about 2 x 3 cm) was used. The skin surface was treated with preparations containing various compounds of the formula I. After the end of the various action times (0.5, 1 and 4 hours), the products were removed from the skin surface by washing. In order to

investigate the different penetration power of the active compounds - or the different release power of the preparations - the pieces of skin were stripped off 2 x, 6 x and 10 x using Scotch film on, in each case, three adjacent tracks. Each track was then inoculated 10 x in a punctiform manner with a suspension of Trichophyton mentagrophytes 100/25 (about 200 microconidia per inoculation point). The pieces of skin were then incubated at 28°C for 7 days on water and agar with penicillin, streptomycin and cycloheximide addition. From the 4th day of incubation onwards, the result was daily read off macroscopically.

10

15

20

5

Results:

After a time of action of the active compound-containing gel preparations, according to Examples 1 to 4, of 4 hours, the pieces of skin are macroscopically fungus-free on all sections - in contrast to the corresponding placebo preparations.

For the active compound-containing ointment preparation not according to the invention, according to Example 5, which was prepared according to the prior art, the time of action of 4 hours is not sufficient to kill the macroconidia on the inoculated segments.

Patent claims:

 A pharmaceutical preparation comprising a hydrophilic gel-forming agent, water and a compound of the formula I

5

$$\begin{array}{c|c}
R & & & \\
\hline
 & & & \\
R & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 &$$

10

or a physiologically tolerable salt of the compound of the formula I, where R¹, R² and R³, which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, and R⁴ is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms.

15

2. A pharmaceutical preparation as claimed in claim 1, wherein R⁴ is a saturated hydrocarbon having 6 to 9 carbon atoms, one of the radicals R¹ and R³ is a hydrogen atom and the other is a hydrogen atom, methyl or ethyl and R² is an alkyl radical having 1 or 2 carbon atoms.

20

3. A pharmaceutical preparation as claimed in claim 1 or 2, wherein the compound of the formula I contains a cyclic radical in the position R⁴.

25

4. A pharmaceutical preparation as claimed in claim 3, wherein R⁴ is a cyclohexyl radical or -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)_{3.}

30

5. A pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 4, wherein the hydrophilic gel-forming agents employed are native substances such as gelatin, pectin, tragacanth, agar, carrageenan or alginate, semisynthetic compounds such as cellulose ethers, e.g.

10

methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose or sodium carboxymethylcellulose, starch derivatives or pectin derivatives and also fully synthetic gel-forming agents such as polyacrylates, polymethacrylates, polyvinyl alcohol or polyvinylpyrrolidones or mixtures of the hydrophilic gel-forming agents.

6. The pharmaceutical preparation as claimed in claim 5, wherein polyacrylate is employed as the hydrophilic gel-forming agent.

10

5

7. The pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 6, wherein solubilizers from the group consisting of benzyl alcohol, 2-octyldodecanol, propylene glycol, adipates and glycerol are additionally employed.

15

8. The pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 7, wherein a water-miscible solvent such as an alkanol, e.g. ethanol and/or isopropyl alcohol and also propylene glycol or dimethyl sulfoxide is additionally employed.

20

9. The pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 8, wherein the compound of the formula I is contained in an amount from 0.05 to 2 percent by weight, preferably from 0.1 to 1% by weight, and the hydrophilic gel-forming agent is contained in an amount from 0.3 to 2% by weight.

25

10. The use of the pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 9 for the production of a pharmaceutical for the treatment and prophylaxis of dermatomycoses.

30

11. A process for the production of a pharmaceutical preparation as claimed in one or more of claims 1 to 9, which comprises mixing a compound of the formula I, one or more hydrophilic gel-forming agents and water, and also other components customary for the

preparation of gels.

Abstract

Antimycotic agents having high active compound release

5

A pharmaceutical preparation comprising a hydrophilic gel-forming agent, water and a compound of the formula I

10

$$\begin{array}{c|c}
R & & & \\
\hline
O & & & \\
O & & & \\
\end{array}$$
(I)

15

is suitable for the treatment and prophylaxis of dermatomycoses.

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/44 A61K9/00		
According to	o International Patent Classification(IPC) or to both national classifica	ation and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum do IPC 6	cumentation searched (classification system followed by classificate $A61K$	on symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are included in the fields sea	arched
Electronic da	ata base consulted during the international search (name of data ba	se and, where practical, search terms used)	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	evant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GME September 1996 see abstract see page 3, line 2 see page 4	BH) 26	1-9,11
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 Novemb See the whole document, in partic Page 2 Lines 48-55 and Page 3 Lines 14-31	cular	1-6,8-11
Α			7
		٠,	
	-	-/	}
		i	
			,
			·
			,
X Furth	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	n annex.
* Special car	legones of cited documents :	"T" later document published after the inter	national filing date
	nt defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the	the application but
"E" earlier d	ocument but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the c	
	nt which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do	cument is taken alone
citation	scited to establish the publicationdate of another in or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the c cannot be considered to involve an im	ventive step when the
other n	•	document is combined with one or mo ments, such combination being obvious in the art.	
	nt published prior to the international filing date but an the priority date claimed	"&" document member of the same patent	family
Date of the	actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international sea	rch report
1!	5 January 1998	27/01/1998	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gac, G	

CACOMINO	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Х	DE 38 26 914 A (HENKEL KGAA) 15 February	1-8,11
	see column 5, line 3 - line 11 see column 4, line 58 - line 65 siehe Spalte 3 Zeilen 37 und 47	
Α	see column 2, line 48 - line 62	9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8 March 1989	1-6,8,9,
	see abstract see page 3 - page 5 Siehe Seite 9 Zeilen 10-12, 20, 23-27 see page 10, line 1 - line 3 see page 21 see claims 1-3,13-15	
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5 May 1983 see abstract see page 9, line 28 see page 10, line 7 - line 21	1-6,8,11
X	EP 0 313 305 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 26 April 1989 see abstract See Page 8 Lines 17,18,55,57 See Page 9 Lines 13-15, 49, 52-58 See Page 10 Lines 1, 37-46 See Page 11 Lines 21-23, 37-38 see page 24 - page 26; examples VI,VII	1-5,7-9, 11
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 April 1987 see abstract see page 3 - page 4 siehe Beispiele 1 und 10, aber auch 4,5,7-9 see claims 1,4	1-5,8,11
Α .		6,7,9
X	DATABASE WPI Week 9542 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-325488 XP002052245 & JP 07 223 971 A (POLA CHEM IND. INC.),	1-5,7-11
	22 August 1995 see abstract	
X	WO 95 17165 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29 June 1995 see page 4 - page 5 see page 6, line 7 see page 8, line 9 - line 18	1,2,4,5, 7-9
۹ ا	see page o, time s time to	6



1

information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629056 A	26-09-96	AU 4930796 A CA 2211006 A EP 0814776 A NO 974023 A	08-10-96 26-09-96 07-01-98 02-09-97
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A BR 9501654 A CA 2148651 A CN 1112825 A JP 8053329 A US 5650145 A	10-11-95 05-03-96 06-11-95 06-12-95 27-02-96 22-07-97
DE 3826914 A	15-02-90	EP 0362508 A JP 2083322 A	11-04-90 23-03-90
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A BE 1002690 A CH 674930 A FR 2618072 A	08-03-89 07-05-91 15-08-90 20-01-89
DE 3140954 A	05-05-83	NONE	
EP 313305 A	26-04-89	AU 629518 B AU 2408588 A CA 1334008 A EP 0496433 A EP 0496434 A JP 1265018 A US 5487884 A	08-10-92 27-04-89 17-01-95 29-07-92 29-07-92 23-10-89 30-01-96
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A GB 2181051 A US 4762847 A	09-04-87 15-04-87 09-08-88
WO 9517165 A	29-06-95	CA 2177683 A EP 0735861 A US 5686089 A	29-06-95 09-10-96 11-11-97